

6-HETEROARYLPYRIMIDINE DERIVATIVE AND DRUG COMPOSITION CONTAINING THE SAME

Publication number: JP2001199982 (A)

Publication date: 2001-07-24

Inventor(s): MURATA KOYA; KÖNDO MASAKI; FURUKAWA KIYOSHI; OKA MAKOTO +

Applicant(s): DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO +

Classification:

- international: A61K31/506; A61P25/00; A61P25/08; A61P25/22; A61P25/24; A61P43/00; C07D401/04; C07D403/04; C07D405/04; C07D405/14; C07D409/04; C07D409/14; C07D413/14; A61K31/506; A61P25/00; A61P43/00; C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00; C07D409/00; C07D413/00; (IPC1-7). A61K31/506; A61P25/00; A61P25/08; A61P25/22; A61P25/24; A61P43/00; C07D401/04; C07D403/04; C07D405/04; C07D405/14; C07D409/04; C07D409/14; C07D413/14

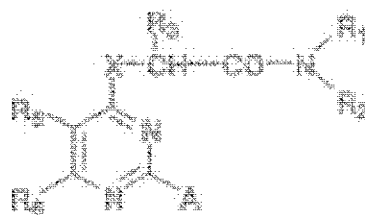
- European:

Application number: JP20000005585 20000114

Priority number(s): JP20000005585 20000114

Abstract of JP 2001199982 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a compound selectively acting on a BZω3 receptor and useful as a treating agent and a preventing agent for central diseases such as anxiety-associated diseases, depression and epilepsy. **SOLUTION:** A 6-heteroarylpyrimidine derivative of the formula (wherein, X is O or NR⁴; R¹ is hydrogen, a lower alkyl or the like; R² is a lower alkyl, a (substituted) phenyl or the like; R³ and R⁴ are same to or different from each other, and each hydrogen or a lower alkyl; R⁵ is hydrogen, a halogen or the like; R⁶ is a (substituted) heteroaryl; A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl) or its physiologically permissible acid-addition salt, and a compound of the formula, and a drug composition containing a compound of the formula.



Data supplied from the **espacenet** database --- Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-199982
(P2001-199982A)

(43) 公開日 平成13年7月24日 (2001.7.24)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ページ数 (参考)
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/506		A 6 1 K 31/506	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00		A 6 1 P 25/00	
25/08		25/08	
25/22		25/22	
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 12 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-5585 (P2000-5585)	(71) 出願人	000002012 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(22) 出願日	平成12年1月14日 (2000.1.14)	(72) 発明者	村田 昇哉 大阪府泉大津市なぎさ町3番1-1009号
		(72) 発明者	近藤 勝紀 大阪府吹田市岸部中1丁目6番5-102号
		(72) 発明者	古川 清 滋賀県滋賀郡志賀町小野水明2丁目12番地4
		(74) 代理人	100002201 弁理士 吉岡 拓之
最終頁に続く			

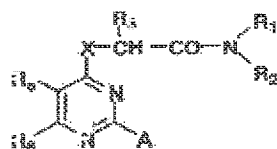
(54) 【発明の名称】 6-ヘテロアリールピリミジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 BZ ω 3 受容体に選択的に作用し、不安関連疾患、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患治療及び予防薬として有用な化合物の提供。

【解決手段】 下記化1で表される6-ヘテロアリールピリミジン誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩及び化1の化合物を含有する医薬組成物。

【化1】

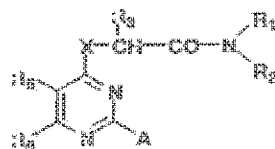


(式中、Xは-O-又は-NR₄-を、R₁ は水素原子、低級アルキル基等を、R₂ は低級アルキル基、非置換又は置換フェニル基等を、R₃ 及びR₄ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を、R₅ は水素原子、ハロゲン原子等を、R₆ は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を、Aは非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味する。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1で表される6-ヘテロアリールピリミジン誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩。

【化1】



〔式中、Xは-O-又は-NR₄-を意味し、R₁は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はシクロアルキル（低級）アルキル基を意味し、R₂は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基、置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味し、R₃及びR₄は同一又は異なって、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を意味し、R₅は水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子を意味し、R₆は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味し、Aは非置換もしくは置換ヘテロアリール基又は下記化2で表される基を意味し、

【化2】



〔式中、R₇は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、シアノ基又はニトロ基を意味し、R₈は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。〕

【請求項2】 請求項1記載の6-ヘテロアリールピリミジン誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、末梢型ベンゾジアゼピン受容体に選択的に作用する新規な6-ヘテロアリールピリミジン誘導体、更に詳しくは、ピリミジン環の4位に2-アミノ酢酸アミド部分又は2-オキシ酢酸アミド部分を、ピリミジン環の2位にフェニル基又はヘテロアリール基を有する6-ヘテロアリールピリミジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】ヒトを含む哺乳類の組織には、3つのベンゾジアゼピン（以下、「BZ」と略記することもある）認識部位があり、それぞれ「中核型（ ω_1 、 ω_2 ）」及び「末梢型（ ω_3 ）」ベンゾジアゼピン受容体と称されている（以下、それぞれ「BZ ω_1 受容体」、「BZ ω_2 受容体」及び「BZ ω_3 受容体」と称

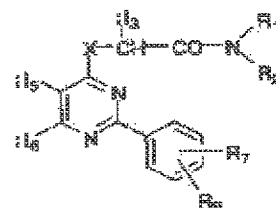
することもある）。このうち末梢型BZ受容体は、中枢、末梢の組織や器官（脳、腎臓、肝臓、心臓等）に広く分布しており、特に副腎や睾丸等の内分泌系臓器や肥満細胞、リンパ球、マクロファージ、血小板等の生体炎症免疫組織に深く関わる細胞に高密度に存在することから、最近その生理的役割への関心が高まっている。一方、脳ではグリア細胞のミトコンドリア膜に多く存在し、コレステロールのミトコンドリア膜内への取り込みに関与し、アレグネノロンを経てニューロステロイドと称されるプロゲステロンやアロプレグネノロン等の生合成経路に影響を与えと考えられている。従って、末梢型BZ受容体を刺激すると、脳内でのニューロステロイドの生成が促進され、これらのステロイドがγ-アミノ酪酸（以下、「GABA」と略記することもある）α-BZ受容体-C1-イオンチャネル複合体上に存在するニューロステロイド認識部位（BZ受容体とは異なる部位）に結合してC1イオンチャネル開口過程に影響を与えと考えられている（Romic, E. A., J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 971-978 (1992)参照）。

【0003】非BZ骨格を有し、末梢型BZ受容体に対して選択的に親和性を示す化合物は、特開昭58-201756号公報で報告されて以来、特許出願等（特開昭62-5946号公報、特開平2-32058号公報等）において相当数報告されている。しかし、医薬品として実用化されている化合物はない。

【0004】WO96/32383号公報および特開平10-130150公報には、下記化3で表される酢酸アミド誘導体がBZ ω_3 受容体に選択的に作用すると共に抗不安作用や抗リウマチ作用を有し、不安関連疾患や免疫疾患の治療に使用できると記載されている。

【0005】

【化3】



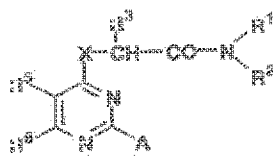
【0006】〔式中、Xは-O-または-NR₄-を意味し、R₁は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはシクロアルキル（低級）アルキル基を意味し、R₂は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基等を意味し、R₃は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ（低級）アルキル基を意味し、R₄は水素原子、低級アルキル基等を意味し、R₅は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子等を意味し、R₆は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基または非置換もしくは置換フェニル基を意味するか、或いはR₃およびR₅は一緒になって-(CR₂)_n（ここにおい

で、 n は3、4、5または6を意味する)を形成し、 R_1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基等を意味し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

【0007】WO98/09960号公報には、BZω₃受容体を選択的に作用する下記化4で表される酢酸アミド誘導体が記載されている。

【0008】

【化4】



【0009】〔式中、Xは—O—または—NR₄—を意味し、R₁は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはシクロアルキル(低級)アルキル基を意味し、R₂は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基等を意味し、R₃は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、R₄は水素原子、低級アルキル基を意味し、R₅は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子等を意味し、R₆は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ヒドロキシ(低級)アルキル基等を意味するか、或いはR₅およびR₆が一緒になって(CH₂)_n(ここにおいて、 n は3、4、5または6を意味する)を形成してもよく、Aは非置換もしくは置換ヘテロアリール基等を意味する〕

【0010】上記化3及び化4の化合物は、ピリミジン環の6位にヘテロアリール基を有していない点で後記式(1)の化合物と異なる。

【0011】

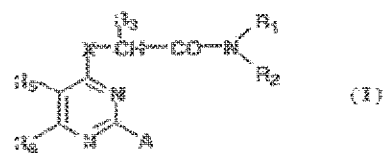
【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、BZω₃受容体を選択的かつ強力に作用する化合物を得べく鋭意研究を重ねた結果、後記式(1)で表される6-ヘテロアリールピリミジン誘導体がこの目的に合致することを見出し、本発明を完成した。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、下記式(1)で表される6-ヘテロアリールピリミジン誘導体及びその生理的に許容される酸付加塩並びにそれを含有する医薬組成物が提供される。

【0013】

【化5】



【0014】〔式中、Xは—O—又は—NR₄—を意味し、R₁は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はシクロアルキル(低級)アルキル基を意味し、R₂は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味し、R₃及びR₄は同一又は異なって、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を意味し、R₅は水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子を意味し、R₆は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味し、Aは非置換もしくは置換ヘテロアリール基又は下記化6で表される基を意味し、

【0015】

【化6】



【0016】〔式中、R₇は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、シアノ基又はニトロ基を意味し、R₈は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。〕

【0017】式(1)で表される化合物の生理的に許容される酸付加塩とは、酸付加塩を形成し得るに十分な塩基度を有する場合の式(1)の化合物の生理的に許容される酸付加塩を意味し、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩及びマレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。式(1)で表される化合物及びその酸付加塩は水和物及び／又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び／又は溶媒和物も本発明の化合物に包含される。

【0018】式(1)の化合物は、場合により1個以上の不斉炭素原子を有し、また幾何異性を生ずることがある。従って、式(1)の化合物は、場合により2種以上の立体異性体の形で存在し得る。これらの立体異性体、その混合物及びラセミ体は本発明の化合物に包含される。

【0019】本明細書における用語を以下に説明する。

【0020】低級アルキル基及び低級アルギル部分は、特に断らない限り炭素原子数1〜6のものを意味し、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。「低級アルキル基」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イ

ソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられる。 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 の低級アルキル基としては炭素原子数1~4のものが好ましい。「低級アルコキシ基」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシが挙げられる。「低級アルケニル基」とは、1~2位間以外に二重結合を1個有する炭素原子数3~6のものを意味し、例えばアリル、2-ブテニルが挙げられる。「シクロアルキル基」とは炭素原子数3~8のものを意味し、具体例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。「シクロアルキル（低級）アルキル基」とは、上記「シクロアルキル基」が置換している炭素原子数1~4のアルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルが挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0021】「非置換もしくは置換フェニル基」とは、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、モノもしくはジ（ $C_1 \sim C_3$ ）アルキルアミノ、シアノ及びニトロから選ばれる1個又は2個で置換されていてもよいフェニル基を意味し、例えばフェニル；2-、3-又は4-クロロフェニル；2-、3-又は4-ブロモフェニル；2-、3-又は4-フルオロフェニル；2-、4-ジクロロフェニル；2-、4-ジブロモフェニル；2-、4-ジフルオロフェニル；2-、3-又は4-メチルフェニル；2-、3-又は4-メトキシフェニル；2-、3-又は4-トリフルオロメチルフェニル；2-、3-又は4-アミノフェニル；2-、3-又は4-メチルアミノフェニル；2-、3-又は4-ジメチルアミノフェニル；2-、3-又は4-シアノフェニル；2-、3-又は4-ニトロフェニルが挙げられる。

【0022】「非置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基」とは、「非置換もしくは置換フェニル基」が置換している炭素原子数1~4のアルキル基を意味し、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フルオロフェニルメチル、4-クロロフェニルメチルが挙げられる。

【0023】

【化7】



【0024】上記化7で表される基の具体例としては、上記「非置換もしくは置換フェニル基」の部分で列举したものをそのまま挙げるができるが、好適な具体例としては、フェニル、4-又は3-クロロフェニル、4-又は3-ブロモフェニル、4-又は3-フルオロフェニル、4-メトキシフェニルを挙げることができる。

【0025】「非置換もしくは置換ヘテロアリール基」とは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を少なくとも1個含む5員環ないし6員環の単環性ヘテロアリール基又は5員環ないし6員環の二環性ヘテロアリール基を意味し、例えば2-、3-又は4-ピリジル；2-又は3-チエニル；2-又は3-フリル；2-、4-又は5-ピリミジニル；2-又は3-ピラジニル；1-ピラズリル；2-イミダゾリル；2-チアゾリル；2-イソキサゾリル；5-メチル-3-イソキサゾリル；5-メチル-2-ピリジル；キノリル；イソキノリルが挙げられる。

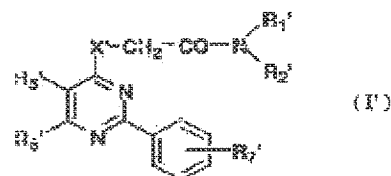
【0026】本発明の化合物のうちで好適なものは、式（I）において R_1 が低級アルキル基であって、 R_2 が低級アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換ヘテロアリール基であり、 A 、 X 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が前掲に同じものである化合物及びその生理的に許容される酸付加塩である。

【0027】本発明の化合物のうちで更に好適なものは、式（I）において R_1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はブチル基であり、 R_2 がプロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ハロゲンもしくはメトキシで置換されたフェニル基、ピリジル基又はチアゾリル基であり、 R_3 が水素原子であり、 R_4 がピリジル基、チエニル基又はフリル基であり、 R_5 、 A 及び X が前掲に同じものである化合物及びその生理的に許容される酸付加塩である。

【0028】一層好適な化合物としては、式（I'）で表される化合物及びその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0029】

【化8】



【0030】（式中、 X' は O 又は NR_4' を意味し、 R_1' はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はブチル基を意味し、 R_2' はプロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基又はハロゲンもしくはメトキシで置換されたフェニル基を意味し、 R_4' は水素原子、メチル基又はエチル基を意味し、 R_5' は水素原子又はハロゲン原子を意味し、 R_6' はピリジル基、チエニル基又はフリル基を意味し、 R_7' は水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、シアノ基又はニトロ基を意味する。）本発明に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて下記化9で表される表1及び表2の化合

物及びその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0031】なお、本明細書の表1及び表2並びに後記参考例及び実施例において記載の簡略化のために、次のような略号を用いることもある。

【0032】

Me : メチル基、

Et : エチル基、

Pr : プロピル基、

i-Pr : イソプロピル基、

Bu : ブチル基、

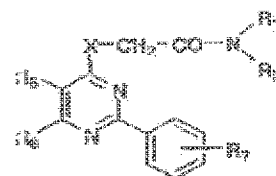
Ph : フェニル基。

【0033】従って、例えばPh-4-Cl は4-クロロフェ

ニル基を表す。

【0034】

【化9】



【0035】

【表1】

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X
Et	Et	H	4-ピリジル	4-Cl	NH	
Pr	Pr	H	2-ピリジル	4-OMe	NH	
Pr	Pr	H	3-ピリジル	2-F	NMe	
i-Pr	i-Pr	H	2-ピリジル	4-Cl	NH	
Bu	Bu	H	3-ピリジル	3-Cl	NH	
Bu	Bu	H	2-ピリジル	4-F	NH	
Me	Ph	H	3-ピリジル	4-F	NH	
Me	Ph	H	2-フリル	3-Cl	NH	
Me	Ph-4-F	H	3-ピリジル	4-Cl	NH	
Me	Ph-2-F	H	2-ピリジル	4-F	NH	
Et	Ph	H	2-チエニル	4-Cl	NH	
Et	Ph-4-Cl	H	3-ピリジル	3-Br	NH	
Me	Ph-4-Cl	H	3-ピリジル	4-OMe	NH	
Me	Ph-2-Cl	H	2-ピリジル	4-F	NH	
Et	Et	H	3-ピリジル	4-CF ₃	NH	
Pr	Pr	H	4-ピリジル	4-CF ₃	NH	
Pr	Pr	H	2-フリル	4-CF ₃	NMe	
Pr	Pr	H	2-チエニル	4-CF ₃	NEt	
Pr	Pr	Cl	4-ピリジル	H	NH	
Me	Ph-4-Cl	Cl	3-ピリジル	H	NH	
Pr	Pr	Cl	2-フリル	H	NH	

【0036】

【表2】

表1の続き

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X
Et	Et	H	2-ピリジル	3-Cl	O	
Pr	Pr	H	3-ピリジル	4-Cl	O	
i-Pr	i-Pr	H	2-ピリジル	4-F	O	
Bu	Bu	H	3-ピリジル	4-OMe	O	
Me	Ph	H	2-ピリジル	4-Cl	O	

Me	Ph-4-Cl	H	3-ピリジル	4-F	O
Et	Ph	H	2-フリル	2-Cl	O
Et	Ph-4-Cl	H	2-チエニル	2-Br	O
Pr	Pr	Cl	3-ピリジル	H	O
Pr	Pr	Cl	3-フリル	H	O

【0037】本発明の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

【0038】製法(a)——式(1)において、XがNR₄—であり、R₅が水素原子又は低級アルキル基である化合物は、下記式(II)

【0039】

【化10】



【0042】〔式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は前掲に同じものを意味する。〕で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0043】式(II)においてZで表される脱離原子又は脱離基とは、反応条件下に式(III)の化合物のNH部分の水素原子と共にHZの形で脱離し得る原子又は基を意味し、例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのようなトリハロゲンメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0044】式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物との反応は、常圧又は加圧下、溶媒の不在下又は適当な溶媒中で行われる。

【0045】溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類、ジオキサン、ジブライムのようなエーテル類、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、トリエチルアミンのような第三アミンが挙げられるが、式(III)化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約40～約200℃で、好ましくは約100℃～約170℃である。

【0046】原料化合物(II)は、例えば下記式(IV)

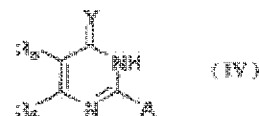
【0047】

【0040】〔式中、Zは脱離原子又は脱離基を意味し、R₅は水素原子又は低級アルキル基を意味し、R₆及びAは前掲に同じものを意味する。〕で表される化合物と下記式(III)

【0041】

【化11】

【化12】



【0048】〔式中、Yは酸素原子又は硫黄原子を意味し、R₅は水素原子又は低級アルキル基を意味し、R₆及びAは前掲に同じものを意味する。〕で表される化合物を常法に従って、ハロゲン化又はスルホニル化することにより製造することができる。

【0049】ハロゲン化は、例えば式(IV)の化合物とハロゲン化剤(例えば、オキシ塩化リン、三臭化リン)とを反応させることにより行われる。スルホニル化は、例えば式(IV)においてYが酸素原子である化合物とスルホニル化剤(例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物)とを反応させることにより行われる。

【0050】上記原料化合物(II)においてR₆が1-イミダゾリル又は1-ピラゾリルである化合物は、4,6-ジヒドロキシピリミジン誘導体を常法に従ってハロゲン化して4,6-ジハロゲンピリミジン誘導体を製造し、この4,6-ジハロゲンピリミジン誘導体とイミダゾール又はピラゾールを適当な塩基存在下に反応させることによっても合成することができる。具体例を参考例20～22に示す。

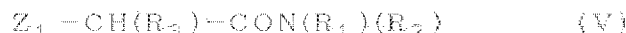
【0051】出発物質(IV)は市販されているか、或いは自公知の方法、例えばJ. Am. Chem. Soc., 74, 842 (1952)、Chem. Ber., 95, 937 (1962)及びJ. Org. Chem., 29, 2887 (1964)、WO 96/32383号公報並びに後記参考例1に記載の方法又はこれらに準じた方法

により製造することができる。

【0052】本製法におけるもう一方の原料化合物である式(III)の化合物は、自体公知の方法、例えば特開平2-32058号公報並びにWO96/32383号公報に記載の方法又はこれらに準じた方法により製造することができる。

【0053】製法(b)——式(1)において、XがOであり、R₅が水素原子又は低級アルキル基である化合物は下記式(IVa)

【0054】



【0057】(式中、Z₁はハロゲン原子を意味し、R₁、R₂及びR₃は前掲に同じものを意味する。)で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0058】式(IVa)の化合物と式(V)の化合物との反応は、塩基の存在下、無溶媒下又は適当な溶媒中で常圧又は加圧下に行うことができる。使用する溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、ジメトキシエタン、

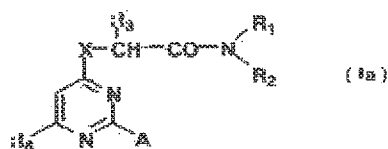
1,2-ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、ジブライム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。塩基としては水素化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが挙げられる。反応温度は通常約-10℃〜約150℃で、好ましくは約10℃〜約70℃である。

【0059】式(V)の化合物は、自体公知の方法、例えば特開昭62-64号公報並びにWO96/32383号公報に記載の方法又はこれらに準じた方法により製造することができる。

【0060】製法(c)——式(1)において、R₅がハロゲン原子である化合物は下記式(Ia)

【0061】

【化15】

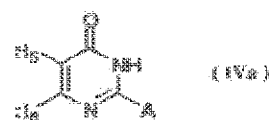


【0062】(式中、R₁、R₂、R₃、R₆、A及びXは前掲に同じものを意味する。)で表される化合物をハロゲン化することにより製造することができる。

【0063】本反応におけるハロゲン化剤としては、N-クロロクロハク酸イミドのようなクロル化剤、臭素、N-ブロモクロハク酸イミドのようなブロム化剤、ヨウ素、N-ヨードクロハク酸イミドのようなヨード化剤が挙げられる。

【0064】溶媒の具体例としては、クロロホルム、塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸、塩酸、硫酸などの酸性的溶媒が挙げられる。反応温度は、

【化13】



【0055】(式中、R₅は水素原子又は低級アルキル基を意味し、R₆及びAは前掲に同じものを意味する。)で表される化合物と下記式(V)

【0056】

【化14】

原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約0℃〜約150℃で、好ましくは約20℃〜約100℃である。

【0065】式(Ia)の化合物は本発明の化合物であり、製法(a)又は(b)により製造することができる。

【0066】前記各製法により得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により単離・精製することができる。酸付加塩を形成するのに十分な塩基度を有する場合の式(1)の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。

【0067】式(1)の化合物の各種立体異性体は、クロマトグラフィー等の常法に従って分離・精製することができる。

【0068】以下に本発明の代表的化合物の試験結果を示し、本発明の化合物の薬理作用の特徴について説明する。

【0069】試験例1——中枢型(ω₁、ω₂)及び末梢型(ω₃)ベンゾジアゼピン受容体結合試験

【0070】BZω₁及びω₂受容体結合試験及び受容体膜標品の調製は、Stephens, D. N. の方法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 253, 334-343 (1990)参照)に準拠し、BZω₃受容体結合試験及び受容体膜標品の調製は、Schoemaker, H. の方法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 225, 61-69 (1983)参照)に準拠して行った。

【0071】受容体膜標品は7〜8週令のウィスター系雄性ラットの脳、脊髄又は腎臓からそれぞれ以下の操作により調製した。

【0072】小脳又は脊髄に20倍容の氷冷した緩衝液(50 mM トリス・クエン酸緩衝液、pH7.1)を加えホモジナイズした後、40,000 gで15分間遠心した。得られた沈液を同様の操作により4回洗浄後、-60℃で24時間凍結保存した。凍結沈液を融解後、緩衝液で洗浄・遠心して得られた沈液を結合試験用緩衝液I(120 mM塩化ナトリウム、5 mM塩化カリウム、2 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウムを含む50 mM トリス・塩酸緩衝液、pH 7.4)に懸濁(1 g 組織湿重量/40 ml)したものをBZω₁又はω₂受容体膜標品として結合試験に用いた。

方、腎臓に20倍容の氷冷した結合試験用緩衝液II（100 mM塩化ナトリウムを含む50 mMリン酸ナトリウムリン酸カリウム緩衝液、pH7.4）を加えホモジナイズした後、4重に重ねたガーゼで濾過した濾液を40,000 gで20分間遠心した。得られた沈澱を緩衝液IIに懸濁（1g組織湿重量/100 ml）したものをB.Z ω_3 受容体膜標品として結合試験に用いた。

【0073】標識リガンド及び非標識リガンドとしては、B.Z ω_1 及び ω_2 受容体結合試験には[3 H]フルマゼニル（Bo 15-1788）〔最終濃度（ ω_1 ：0.3 nM）（ ω_2 ：1 nM）〕とフルニトラゼパム（最終濃度10 μ M）を、B.Z ω_3 受容体結合試験には[3 H]4'-クロロジアゼパム：7-クロロー-1，3-ジヒドロ-1-メチル-5-（4-クロロフェニル）-2H-1，4-ジアゼピン-2-オン（Bo 5-4864）（最終濃度0.5 nM）とジアゼパム（最終濃度100 μ M）をそれぞれ用いた。インキュベーション条件は、B.Z ω_1 及び ω_2 受容体結合試験では37℃で30分間、B.Z ω_3 受容体結合試験では0℃で150分間行った。なお、B.Z ω_1 及び ω_2 受容体結合試験はビキュグリン（bicuculline）最終濃度100 μ M存在下に行った。

【0074】受容体結合試験は以下の操作手順で行った。各試験管に濃度既知の試験化合物、トリチウム標識リガンド、受容体膜標品及び結合試験用緩衝液I又はIIを加えて総量1 mlの反応液とし、受容体膜標品の添加により反応を開始した。インキュベーション後、受容体に結合した標識リガンドをセルハーベスター（ブランド社製、米国）を用い、ワットマンGF/Bグラスファイバーフィルターに吸引濾過することで反応を停止した。直ちに、氷冷した緩衝液I（ ω_1 及び ω_2 では50 mMトリス・塩酸緩衝液（pH 7.7）； ω_3 では緩衝液II）5 mlで3回洗浄した。放射活性はフィルターをバイアルに移し、液体シンチレーションカクテル（ACS-II，アマシャム社製、米国）10 mlを加え、一定時間安置した後、シンチレーションカウンターで測定した。特異的結合量は同時に測定した非標識リガンド存在下における非特異的結合量を総結合量から差し引くことにより求めた。なお、試験化合物が標識リガンドの特異的結合量を50%抑制する濃度（IC₅₀値）はプロビット法で求めた。 ω_3 受容体に対する結果を表3に示す。なお、試験した化合物の ω_1 及び ω_2 のIC₅₀値はいずれも1000 nM以上であった。

【0075】

【表3】

ベンゾジアゼピン受容体結合作用

試験化合物	ω_3 IC ₅₀ (nM)
2*	5.4
13	5.9
16	2.9
23	9.2
25	6.6
28	7.8

* 実施例2の化合物を意味する（以下同じ）。

【0076】式（1）の化合物及びその生理的に許容される酸付加塩は、in vitro試験でB.Z ω_3 受容体に対して選択的であつ顯著な親和性を示すので、不安関連疾患（神経症、心身症、その他の不安障害）、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、多発性硬化症などの免疫性神経疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患、或いはリウマチなどの免疫性炎症疾患の治療薬及び予防薬として有用である。

【0077】本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよい。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.01～50 mg/kg/日、好ましくは0.03～5 mg/kg/日である。

【0078】本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、イノシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、シクロデキストリン、ソルビトール、デンプン、部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（HCO）、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、グルタミン酸、ベン

ジルアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

【0079】剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、本発明の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤や溶解補助剤を用いて溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【0080】これらの製剤は、本発明の化合物を0.01%以上、好ましくは0.1~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

【0081】

【実施例】以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

【0082】また、以下の参考例及び実施例において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

【0083】〔再結晶溶媒〕

A : エタノール、

AN : アセトニトリル、

E : ジエチルエーテル、

HX : n-ヘキサン、

IP : イソプロパノール。

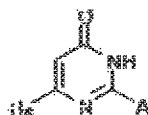
【0084】参考例 1—2-フェニル-6-(2-ビリジル)-4-(3H)-ピリミジノンの製造

【0085】ナトリウムメトキシド 26 g及び無水エタノール300 mlの混合物に、0~5℃でベンズアミジン塩酸塩 25 gを加えた。これを室温で15分間撹拌した後、再び0~5℃でピコリノイル酢酸エチル 28 gをゆっくり滴下した。滴下終了後、徐々に温度を上げ12時間加熱還流した。反応混合物を水冷し、濃塩酸を pH4になるまで滴下した後、析出物を浮取し、水洗、次いでジエチルエーテルで洗浄した後、メタノール-水で洗浄して目的物 30 gを得た。融点 279~280℃

【0086】参考例 2~9—対応する原料化合物を用い、参考例1と同様に反応・処理し、化16で表される表4の化合物を得た。

【0087】

【化16】



【0088】

【表4】

参考例	R ₁	A	融点(℃)
2	2-ビリジル	Ph-4-CF ₃	>300
3	3-ビリジル	Ph-4-CF ₃	282-284
4	4-ビリジル	Ph-4-CF ₃	>300
5	2-フリル	Ph	266-267
6	2-フリル	Ph-4-CF ₃	292-295
7	2-フリル	4-ビリジル	267-268
8	2-チエニル	Ph	>300
9	2-チエニル	2-チエニル	>300

【0089】参考例 10—2-フェニル-6-(3-ビリジル)-4-(3H)-ピリミジノンの製造

【0090】無水炭酸カリウム17.3 gを水170 mlに溶解し、室温でベンズアミジン塩酸塩 18 gを加えた。これを室温で15分間撹拌した後、室温でニコチノイル酢酸エチル 22 gをゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で12時間撹拌した後、析出物を浮取し、水洗、次いでジエチルエーテルで洗浄した後、メタノール-水で洗浄して目的物12 gを得た。融点 254~256℃

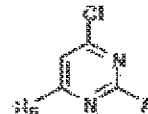
【0091】参考例 11—4-クロロ-2-フェニル-6-(3-ビリジル)-ピリミジノンの製造

【0092】2-フェニル-6-(3-ビリジル)-4-(3H)-ピリミジノン 6 g及びオキシ塩化リン 6.7 mlの混合物を75℃で5時間撹拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解し、氷水を加えて撹拌した。水酸化ナトリウム(1mol/l)水溶液で中和した後、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をエタノールから再結晶して目的物 4.3 gを得た。融点 129~131℃

【0093】参考例 12~19—対応する原料化合物を用い、参考例1と同様に反応・処理し、化17で表される表5の化合物を得た。

【0094】

【化17】



【0095】

【表5】

参考例	R ₆	A	融点 (°C)	再結晶溶媒
12	2-ピリジル	Ph	129-131	A
13	2-ピリジル	Ph-4-CF ₃	111-113	I P
14	3-ピリジル	Ph-4-CF ₃	109-110	I P
15	4-ピリジル	Ph-4-CF ₃	124-125	I P
16	2-フリル	Ph	97-99	I P
17	2-フリル	Ph-4-CF ₃	88-89	A
18	2-フリル	4-ピリジル	116-118	A
19	2-チエニル	2-チエニル	121-122	A

【0096】参考例20——4,6-ジヒドロキシー-5-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジンの製造

【0097】28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 121 g及びメタノール 400 mlの混合物にメチルマロン酸ジエチル 55 gを0~5℃で滴下し、次いで4-(トリフルオロメチル)ベンズアミジン塩酸塩 45 gを加え、室温で2.4時間撹拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水を加え、濃塩酸をpH4になるまで滴下した後、析出物を回収し、水洗、次いでジエチルエーテルで洗浄した後、加熱乾燥して目的物 30 gを得た。

【0098】参考例21——4,6-ジクロロ-5-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジンの製造

【0099】4,6-ジヒドロキシー-5-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジン 27.5 g及びオキシ塩化リン 38 mlの混合物を6時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解し、水を加えて撹拌した。水酸化ナトリウム (1 mol/L)水溶液で中和した後、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールで洗浄して目的物 18 gを得た。

【0100】参考例22——4-クロロ-6-(1-イミダゾリル)-5-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジンの製造

【0101】4,6-ジクロロ-5-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジン 3 g、イミダゾール 1 g及びイソプロパノール 10 mlの混合物にトリエチルアミン 1.5 gを室温に加え、4時間加熱還流し

た。反応混合物を減圧で濃縮した後、5%塩酸及びクロロホルムを加え、水層を分取し、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした。析出物を回収し、水洗、次いでジエチルエーテルで洗浄した後、アセトニトリルから再結晶して目的物 1.4 gを得た。

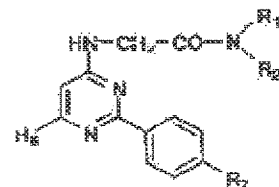
【0102】実施例 1——N-メチル-N-フェニル-2-(2-フェニル-6-(3-ピリジル)-4-ピリミジニルアミノ)アセトアミドの製造

【0103】4-クロロ-2-フェニル-6-(3-ピリジル)ピリミジン 1.0 g、2-アミノ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド 0.92 g及びトリエチルアミン 0.57 gの混合物を撹拌下に150℃で3時間加熱還流した。反応混合物に水及びクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物 1.4 gを得た。融点 199~201℃

【0104】実施例 2~14——対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理し、化18で表される表6の化合物を得た。

【0105】

【化18】



【0106】

【表6】

実施例	R ₁	R ₂	R ₆	R ₇	融点 (°C)	再結晶溶媒
2	Me	Ph-4-Cl	3-ピリジル	H	202-204	A/N
3	Pr	Pr	3-ピリジル	H	118-120	I P
4	Me	Me	3-ピリジル	CF ₃	210-212	A
5	Me	Ph	2-ピリジル	H	166-168	I P

6	Pr	Pr	2-ピリジル	H	136-137	I P
7	Me	Me	2-ピリジル	CF ₃	210-212	A
8	Pr	Pr	4-ピリジル	CF ₃	157-158	I P
9	H	Pr	4-ピリジル	CF ₃	215-217	I P
10	Me	Me	4-ピリジル	CF ₃	251-253	A
11	Me	Ph	2-フリル	H	147-149	I P
12	Et	Ph	2-フリル	H	157-159	I P
13	Pr	Pr	2-フリル	H	99-101	I P
14	Pr	Pr	2-フリル	CF ₃	117-119	HX-E

【0107】実施例 15～18——対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

【0108】(実施例 15)——N-メチル-N-(5-メチル-3-イソキサゾリル)-2-[(2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-ピリミジニルアミノ)アセトアミド；融点 139～142℃(アセトニトリルから再結晶)

【0109】(実施例 16)——2-[(6-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニルアミノ)-N,N-ジプロピルアセトアミド・1/5水和物；融点 163～165℃(イソプロパノールから再結晶)

【0110】(実施例 17)——N-メチル-N-フェニル-2-[(2,6-ジ-(2-チエニル)-4-ピリミジニルアミノ)アセトアミド；融点 151～153℃(アセトニトリルから再結晶)

【0111】(実施例 18)——2-[(6-(1-イミダゾリル)-5-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピリミジニルアミノ)-N,N-ジプロピルアセトアミド；融点 174～175℃(イソプロパノールから再結晶)

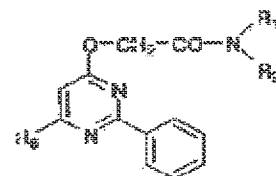
【0112】実施例 19. N-メチル-N-フェニル-2-[(2-フェニル-6-(3-ピリジル)-4-ピリミジニルオキシ)アセトアミドの製造

【0113】2-フェニル-6-(3-ピリジル)-4-(3H)-ピリミジノン1.0g及びジメチルホルムアミド20mlの混合物に0～5℃で約60%水素化ナトリウム(油性)0.16gを加え、室温で1時間撹拌後、0～5℃で2-ブロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド0.92gを加え、室温で1時間、60℃で1時間撹拌した。反応混合物に水及びクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物1.0gを得た。
融点 136～137℃

【0114】実施例 20～27——対応する原料化合物を用い、実施例19と同様に反応・処理し、化19で表される表7の化合物を得た。

【0115】

【化19】



【0116】

【表7】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	融点(℃)	再結晶溶媒
20	Et	Ph	3-ピリジル	143-145	I P
21	Pr	Pr	3-ピリジル	98-100	I P
22	Me	Ph	2-ピリジル	195-197	AN
23	Me	Ph	2-フリル	151-153	I P
24	Et	Ph	2-フリル	161-163	I P
25	Pr	Pr	2-フリル	113-115	I P
26	Me	Ph	2-チエニル	122-124	I P
27	Et	Ph	2-チエニル	132-134	I P

【0117】実施例 28～29——対応する原料化合物を用い、実施例19と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

【0118】(実施例 28)——2-[(6-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニルオキシ)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド；融点

155～157℃ (イソプロパノールから再結晶)

【0119】(実施例 29)——N-メチル-N-フェニル-2-[(2,6-ジ-(2-チエニル)-4-ピリミジニルオキシ]アセトアミド：融点 135～137℃ (イソプロパノールから再結晶)

【0120】製剤例 1——錠剤の製造——N-メチル-N-フェニル-2-[(2-フェニル-6-(3-ピリジル)-4-ピリミジニルアミノ]アセトアミド (1 g)、乳糖 (84 g)、トウモロコシデンプン (30 g)、結晶セルロース (25 g)、ヒドロキシプロピルセルロース (3 g)、軽質無水ケイ酸 (0.7 g)、及びステアリン酸マグネシウム (1.3 g)。

【0121】上記成分を常法により混合、造粒し、1錠あたり145 mgで打錠、1000錠を製する。

【0122】製剤例 2——カプセル剤の製造——2-[(6-(2-フリル)-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)-N,N-ジプロピルアセトアミド (2 g)、

乳糖 (165 g)、トウモロコシデンプン (25 g)、ヒドロキシプロピルセルロース (3.5 g)、軽質無水ケイ酸 (1.8 g)、及びステアリン酸マグネシウム (2.7 g)。

【0123】常法により、上記成分を混合造粒し、顆粒 200 mg をカプセルに充填し、1000カプセルを製する。

【0124】

【発明の効果】式 (I) で表される本発明の化合物は、末梢型BZの受容体に対して選択的かつ顕著な親和性を示すので、不安関連疾患 (神経症、心身症、その他の不安障害)、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬及び予防薬として有用である。また、式 (I) で表される本発明の化合物は、多発性硬化症などの免疫性神経疾患、或いはリウマチなどの免疫性炎症疾患の治療薬及び予防薬として期待される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	FI	(参考)
A61P 25/24		A61P 25/24	
43/00	111	43/00	111
C07D 403/04		C07D 403/04	
405/04		405/04	
405/14		405/14	
409/04		409/04	
409/14		409/14	
413/14		413/14	

(72)発明者 岡 眞
大阪府茨木市高田町17番26号

Fターム(参考) 4C063 A401 A403 B401 B402 C429
C431 C475 C492 D412 D425
D429 E401
4C086 A401 A402 A403 G401 G402
G404 G407 G408 G409 M401
M404 N414 Z402 Z405 Z406
Z412 Z418 Z436 Z440 Z442
Z415